

302827

32
27



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**VALORES DE REFERENCIA PARA EL PANEL DE
PRUEBAS DEL AUTOANALIZADOR SPECTRUM
ABBOTT**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LUZ MARIA DEL ROCIO VALDES GOMEZ

MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

En la noche brilla tu luz.
De dónde, no lo sé.
Tan cerca parece y tan lejos.
Cómo te llamas, no lo sé.
Lo que quiera que seas:
¡luce, pequeña estrella!
(según una vieja canción infantil de Irlanda)

Para ti desde mi corazón.

Señor Dios:

**Gracias por caminar junto a mí a lo largo de esta senda
por dejarme vivir día con día junto a mi familia y a mis amigos
y por permitirme vivir todas estas maravillosas experiencias.**

Mamá:

**Gracias por tu infinito amor, paciencia y apoyo
Dios no pudo haberme dado una mejor madre.**

A mi hermana:.....

Gracias por ser mi amiga y maestra.

Alexandra, Josué y Emmanuel:
Con todo mi amor y gratitud por brindarme parte de su tiempo
para que yo pudiera concluir esta aventura.

A Eduardo:
Gracias por el apoyo, el cariño, y la enseñanza
que me brindaste a lo largo de todos estos años.

A mis maestros, amigos y a todas las personas que hicieron posible este trabajo:
Gracias.

**ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO CLINICO DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA BAJO LA DIRECCION DE LA DRA. JEANNETTE
GUARNER LANS JEFE DE LA DIVISION DE SERVICIOS AUXILIARES DE
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.**

INDICE

CAPITULO I

1 INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del problema.	1
1.2. Objetivos.	2
1.3. Hipótesis.	2

CAPITULO II

2 ANTECEDENTES

2.1. Generalidades.	3
2.2. Concepto de valores de referencia.	3
2.3. Factores que afectan el establecimiento de valores de referencia	9
2.4. Selección de la muestra de la población para establecer valores de referencia.	11
2.5. Manejo de las muestras para establecer valores de referencia.	13
2.6 Tratamiento estadístico de valores de referencia.	15
2.7. Presentación de valores de referencia.	17
2.8. Principios básicos del autoanalizador Spectrum ABBOTT.	18
2.9. Técnicas usadas por el panel del autoanalizador Spectrum ABBOTT	19

CAPITULO III

3	PARTE EXPERIMENTAL	
3.1.	Diagrama de flujo.	21
3.2.	Material, equipo y reactivos.	22
	3.2.1. <i>Material biológico.</i>	
	3.2.2. <i>Material de laboratorio.</i>	
	3.2.3. <i>Equipo</i>	
	3.2.4. <i>Reactivos</i>	
3.3.	Metodología.	23
3.4.	Análisis estadístico.	24

CAPITULO IV

4	RESULTADOS Y DISCUSION	
4.1	Resultados.	29
4.2	Discusión de resultados.	36

CAPITULO V

5	CONCLUSIONES	38
	BIBLIOGRAFÍA	39

APENDICE 1

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es una institución de tercer nivel que recibe pacientes referidos por tener un padecimiento oncológico. Pertenece al Sector Salud y por lo tanto atiende a una población desprotegida económicamente, aunque también recibe pacientes de otros estratos sociales, procedentes de toda la República Mexicana. La población que acude al Instituto, presenta variaciones en cuanto a edad, sexo, raza, procedencia geográfica, y antecedentes genéticos. Debido a que el 90% de los pacientes proceden del nivel socioeconómico y cultural más bajo, la población es homogénea en este aspecto. Estas variaciones inciden en los patrones fisiológicos y bioquímicos de los individuos, por lo que deben ser tomadas en cuenta al hacer consideraciones médicas. Una de estas situaciones se presenta al momento de interpretar los exámenes de laboratorio.

El laboratorio clínico del INCan cuenta en su sección de química clínica con un autoanализador de la marca Spectrum (Abbott) que efectúa un panel de 18 pruebas bioquímicas. Hasta la realización del presente trabajo, para el análisis de los resultados de estas pruebas se utilizaban los valores de referencia (límites de referencia) proporcionados en los instructivos (insertos) anexos a los juegos de reactivos que utiliza este equipo, que son de importación. Sin embargo, estos valores se basan en una tipología de una población norteamericana, por lo que no siempre corresponden a la de la población mexicana y, por tanto, con los pacientes que acuden a esta institución. Debido a esto, se planteó la necesidad de establecer valores de referencia adecuados tanto al grupo de pacientes que se atienden en el centro, como a la metodología e instrumentación propias del laboratorio clínico del Instituto.

1.2 OBJETIVOS

1.- Determinar valores de referencia que se puedan aplicar a la población de pacientes atendidos en el INCan, a partir de las estimaciones estadísticas de una muestra de personas "normales y sanas" extraídas de ésta población.

2.- Demostrar que los valores de referencia proporcionados en los instructivos anexos de los reactivos, debido a que fueron obtenidos de una población con características étnicas, sociales y culturales diferentes, no son aplicables en todos los casos a los pacientes del INCan.

3.- Comparar las medias de los valores proporcionados en dichos instructivos y las medias de nuestra muestra poblacional.

1.3 HIPOTESIS

Hipótesis nula:

Las medias de los valores de referencia proporcionados en los instructivos anexos a los reactivos, son iguales a las medias de los valores de la población del INCan.

Hipótesis alterna:

Se establece que las medias de los valores de referencia de los instructivos, son diferentes a las medias de los valores de la población del Instituto.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1 Generalidades

Las determinaciones del laboratorio clínico tienen como finalidad ayudar a tomar una decisión médica en base a características cuantificables. Esta decisión puede ser iniciar, continuar, interrumpir, cambiar un tratamiento, ó simplemente no intervenir. Utilizando este criterio el laboratorio clínico puede ser visto como un servicio auxiliar en el diagnóstico y tratamiento médico. Para que esto pueda ocurrir así, las determinaciones del laboratorio deben ser confiables y sus resultados deben poder ser comparados con algún marco de referencia. A este marco de referencia se le conoce como valores normales, valores de referencia ó límites de referencia. Este trabajo es un ejemplo de como se pueden establecer estos valores (10).

2.2. Concepto de valores de referencia.

El término Valores de Referencia se confunde usualmente con el término Valores Normales y ambos se utilizan en la práctica de manera indiscriminada, para designar el intervalo de valores de diferentes mediciones de laboratorio en una población semejante a la de los pacientes, pero en ausencia de enfermedad. Desde el punto de vista conceptual, entre ambos términos existen diferencias, pues el término normal es equívoco ya que tiene muchas acepciones. Aun cuando se le utilice como sinónimo de sano, este es un estado hipotético cuando no se especifica el marco de referencia hacia el cual se hace la comparación. Por eso resulta mejor utilizar el término "Valores de Referencia", ya que en él queda implícito que en su obtención se han establecido criterios que especifican su procedencia (10).

Existen varias definiciones de valores de referencia, aquí utilizaremos la siguiente:

- **Valores de referencia:** grupo de valores obtenidos de una cantidad medida a un individuo o a un grupo de individuos, que se encuentren en un estado definido de salud (1, 23). Se entiende que pueden existir valores de referencia individuales o de grupo.

En el año de 1970, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC por sus siglas en inglés) creó el Panel de Expertos en Teoría de valores de referencia (EPTRV) cuya tarea era desarrollar una nomenclatura y recomendar procedimientos para la obtención de valores de referencia, su manejo estadístico y formas de presentar los valores observados en relación a los valores de referencia (1, 23). En 1986 este panel aprobó las primeras recomendaciones sobre la Teoría de Valores de Referencia las cuales ya se habían comenzado a publicar desde 1978.

El proyecto creado por el panel de expertos consta en total de seis partes:

1. El concepto de Valores de Referencia, en el cual se especifican algunas definiciones y se mencionan generalidades sobre la estrategia a seguir para obtener valores de referencia.
2. La selección de individuos para la producción de valores de referencia.
3. Preparación de los individuos y recolección de especímenes para la producción de valores de referencia.
4. Control de las variaciones analíticas en la producción, transferencia y aplicación de valores de referencia.
5. Tratamiento estadístico de los valores de referencia. Determinación de los límites de referencia.
6. Presentación de los valores observados y comparación con los valores de referencia.

La primera parte del proyecto consiste en establecer términos y definiciones que permitan una descripción precisa de lo que son los valores de referencia y de los procedimientos para obtenerlos. Estos serán los términos que en adelante se utilizarán:

- **Individuo de referencia:** individuo seleccionado en base a un criterio definido, por ejemplo, su estado de salud.
- **Población de referencia:** grupo de todos los posibles individuos de referencia. Esta población puede constar de un sólo individuo como referencia de sí mismo o de otro individuo, o puede constar de un número desconocido de individuos y ser una entidad hipotética.
- **Muestra de referencia:** número adecuado de individuos de referencia. Estos deben ser escogidos al azar dentro de la población.
- **Valor de referencia:** valor obtenido de observaciones o mediciones realizadas sobre un individuo que pertenece a la muestra de referencia. No se debe confundir este término con los límites de referencia.
- **Distribución de referencia:** distribución estadística de los valores de referencia. Los parámetros de la distribución de la población de referencia (hipotética) pueden ser estimados usando la distribución de referencia y un método estadístico adecuado.
- **Límite de referencia:** se deriva de una distribución de referencia y se usa para propósitos descriptivos. Es común definir un límite de referencia como una fracción de los valores de referencia sean mayor, menor o igual al límite de referencia con una probabilidad establecida.

- **Intervalo de referencia:** es el intervalo entre dos límites de referencia, incluidos éstos.
- **Valores observados:** valores particulares obtenidos por observación o medición sobre un individuo particular para tomar decisiones médicas. Tales valores se pueden comparar con los valores de referencia, distribución de referencia, límites de referencia o intervalos de referencia.

Las definiciones anteriores permiten establecer una secuencia en la producción de valores de referencia. Se define a un individuo de referencia del cual se especifican sus características. Todos los individuos que reúnan estas características constituyen una población de referencia que puede ser o no conocida en su totalidad. A partir de esa población de referencia se escoge una muestra cuyos constituyentes se seleccionan al azar. Sobre tal muestra se determinan los valores de referencia y su distribución a la que se le calculan límites con los que se establece un intervalo de referencia. Los valores observados en un individuo de interés particular se comparan con ese intervalo (23). El diagrama de la figura no. 1 quizá permita apreciar mejor el esquema del procedimiento (16,21).

La metodología que diversos autores han recomendado para la obtención de valores de referencia, incluye una amplia gama de consideraciones, las cuales no son siempre fáciles de seguir. Se recomienda, por ejemplo:

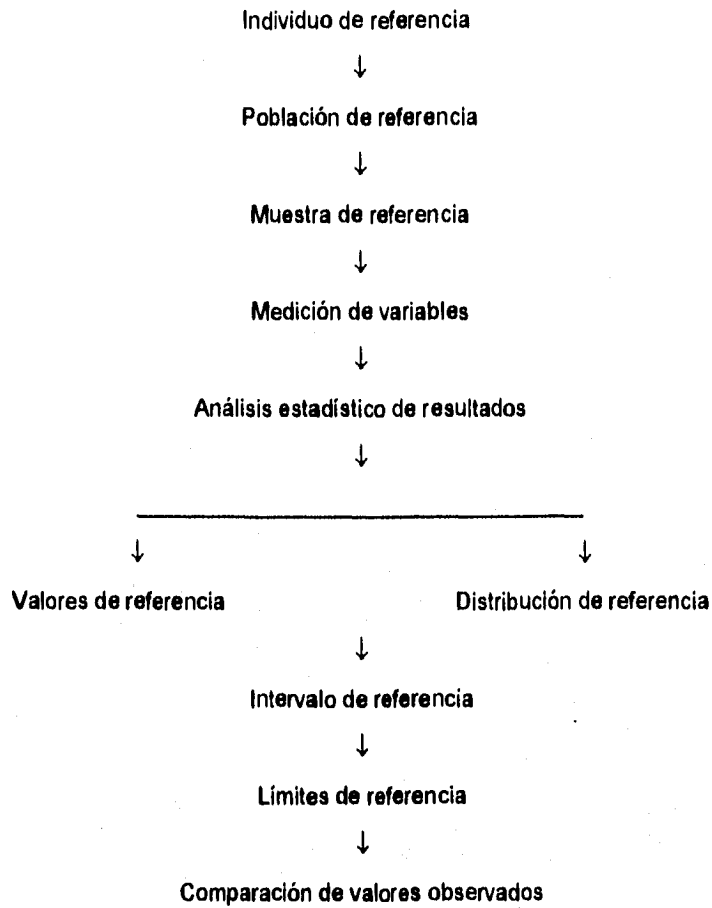
- Definir la utilidad que se le dará a los valores obtenidos (medicina familiar, medicina del deporte, etc.).
- Definir la población de referencia, especificando claramente los criterios de inclusión y exclusión.

- Determinar el criterio de partición usado para caracterizar subconjuntos de la población de referencia con respecto a la edad, sexo, raza, factores genéticos, socioeconómicos, etc.
- Indicar las condiciones fisiológicas y ambientales bajo las cuales la población de referencia será estudiada.
- Indicar la manera en que se recolectan las muestras, por ejemplo, tiempo y fecha de recolección del espécimen, ingestión de comida y fármacos, incluyendo alcohol y anticonceptivos orales, postura en la que se toma la muestra, estado de descanso previo a la recolección de la misma, hábito de fumar, grado de obesidad, embarazo ó etapa del ciclo menstrual. El procedimiento de recolección incluye la preparación del individuo, el sitio de recolección de la muestra y el lugar de donde se obtiene, así como el manejo y el almacenamiento de los especímenes.
- Determinar el método analítico a usar indicando límites de detección, especificidad, precisión y exactitud, haciendo énfasis en variaciones a largo plazo.
- Determinar método estadístico usado para la estimación de límites de referencia.

El establecimiento de valores de referencia se hace por lo general en torno a una población sana, "normal". El definir esta condición ha sido también tema de polémica. La Organización Mundial de la Salud define el estado de salud, como un estado completo físico, mental y social de bienestar y no sólo como la ausencia de enfermedad. En realidad el estado de salud es algo relativo y no absoluto, que varia con la edad, sexo, situación geográfica, etc. (1, 8, 23).

Figura no. 1

Procedimiento para la obtención de valores de referencia



2.3. Factores que afectan el establecimiento de valores de referencia.

Para establecer valores de referencia en una población se deben tomar en cuenta un sinnúmero de variables que de una u otra forma influyen en el resultado. Las principales son las que afectan directamente al individuo de referencia, como es el caso de su estado de salud. Otras igualmente importantes son la tecnología analítica usada en su obtención y el método estadístico empleado para su análisis (17).

En un individuo clínicamente sano, las variables que afectan a las concentraciones de los diferentes analitos son la edad, el sexo, la raza, los factores genéticos, el nivel socioeconómico y cultural, su procedencia geográfica, su masa muscular, la frecuencia e intensidad de ejercicio físico, etc.(2, 15).

Se ha observado que existen diferencias significativas en la determinación de un mismo analito en diferentes etapas de la vida. Con fines médicos, se han creado diferentes grupos de edad, que en general se pueden dividir en: recién nacidos, población pediátrica, adultos jóvenes y población geriátrica. Para ciertos grupos, incluso se podrían hacer subdivisiones mas estrechas, siguiendo criterios diferentes al de la edad actual, como su desarrollo óseo y muscular (1).

Dependiendo de la etapa en la cual se encuentra el sujeto, se pueden esperar decrementos ó incrementos para un mismo analito. En las poblaciones pediátricas es común encontrar valores elevados de fosfatasa alcalina, fósforo inorgánico, aspartato aminotransferasa (AST), deshidrogenasa láctica (LDH) y valores bajos de ácido úrico, colesterol, creatinina y proteínas totales (1). En recién nacidos se presentan valores altos de bilirrubinas totales, gamma glutamiltransferasa (γ GT), hormona del crecimiento, hemoglobina fetal, alfa feto proteína y nitrógeno de urea (BUN), con niveles bajos de carotenos, ceruloplasmina, haptoglobinas y colesterol (1). En la

población geriátrica, además de la edad, el sexo afecta también los valores medios de los constituyentes bioquímicos del suero. En general, se observa la disminución del nivel sérico de creatin fosfocinasa (CPK), calcio, 25-hidroxi-vitamina D, triyodo tironina, albúmina y proteínas totales, con aumento de urea, creatinina, glucosa, colesterol, fosfatasa alcalina, ferritina y hormona tiroidea (1).

Se ha observado también que, dentro de un mismo grupo de edad, raza y masa muscular hay diferencias significativas en determinaciones de urea, y GT, fosfatasa alcalina y albúmina para individuos de diferente sexo (2).

En mujeres menopáusicas se han observado mayores niveles de fosfatasa alcalina, colesterol y ácido úrico en relación a varones de la misma edad (2).

Con respecto a la raza, estudios realizados con un número suficientemente grande de individuos han demostrado diferencias estadísticas entre individuos de raza negra y de raza blanca en los valores de AST, y GT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, proteínas totales y albúmina. Estas diferencias se observan también dependientes del sexo (13).

El INCan recibe pacientes de toda la República, la que abarca casi 2 millones de kilómetros cuadrados de territorio en el cual se encuentran condiciones muy variadas de altitud, clima, orografía, etc. por lo que la población en general se ve afectada por múltiples diferencias en factores geográficos. En un estudio realizado en Francia se demostró que los valores de referencia para la población local no son aplicables a la población inmigrante, procedente de Italia, España, norte de África y Oriente Medio (9, 28). Es de suponer que en México, por la extensión de su territorio y su diversidad climática y geográfica, ocurra lo mismo.

2.4. Selección de muestra de la población para establecer valores de referencia.

Existen dos maneras de escoger a los individuos que integran la muestra de la población que se va a estudiar: retrospectiva o prospectiva (17).

De manera retrospectiva, la selección se realiza a partir de un número de individuos que se han escogido o no al azar, formando un grupo que después será depurado y que también puede ser subdividido, de acuerdo a criterios establecidos.

De manera prospectiva, la selección se realiza estableciendo los criterios de subdivisión y exclusión en forma previa, de acuerdo a estudios realizados de antemano en la misma población o a información de la literatura. Esta forma es la más conveniente, aunque no la más accesible.

Dentro de los criterios de exclusión que deben ser considerados están las enfermedades sistémicas tales como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad hepática y síndromes de malabsorción intestinal. Estos deberán ser detectados en la historia clínica y el examen físico correspondiente, o aun por procedimientos de laboratorio. Los individuos bajo terapia con medicamentos de reemplazo, sustitución ó drogas de abuso también se considera que deben ser excluidos, pues está demostrado que éstos fármacos alteran la concentración de analitos como fosfatasa alcalina; fosfatos, calcio, albúmina y glucosa. Igual valoración puede ser hecha para el consumo de anticonceptivos orales, alcohol y tabaco.

El criterio de selección puede ser tan riguroso como para excluir individuos en estados fisiológicos alterados, aunque no "anormales". Por ejemplo, los deportistas en

entrenamiento, las mujeres embarazadas, las personas con alteraciones psicológicas y mentales, o personas con hipertensión y obesidad.

Dentro de los criterios de subdivisión por grupos, los más importantes son el sexo y la edad. Se pueden hacer otras clasificaciones, dependiendo de diferenciaciones como son las socioeconómicas, de orden genético y racial (13). Se pueden tener en cuenta factores adicionales a fin de establecer valores de referencia para sustancias específicas (17).

Así, tomando estos aspectos, a la hora de llevarlos a la práctica, existen varios procedimientos para obtener una muestra de la población. Una forma frecuentemente utilizada es tomar como muestra al personal del laboratorio o institución, aun cuando esta muestra es poco representativa para los pacientes ya que su nivel sociocultural puede ser muy diferente.

En instituciones que cuentan con servicios de medicina preventiva o de banco de sangre, se pueden tomar a los usuarios de estos servicios como muestra de la población, utilizando los criterios para exclusión y subdivisión en grupos ahí establecidos(4). Aunque mucho más representativa que en el caso anterior, esta forma tiene el defecto de escoger una muestra sesgada, que puede ser diferente a la población objetivo (14).

Un método mas aceptado desde el punto de vista estadístico, es escoger una muestra al azar dentro de los mismos pacientes que acuden al laboratorio, sin especificar criterios de exclusión. Esta es la muestra mas representativa, si se cuenta con un número suficientemente grande de individuos, pero requiere de un análisis estadístico muy cuidadoso para que se cumpla el objetivo de los valores de referencia: proporcionar información para una adecuada toma de decisiones (14). Sin embargo,

presenta el problema de que no todos los individuos se encuentran "sanos", y menos tratándose de un hospital oncológico donde uno de los requisitos de ingreso es el tener un diagnóstico de cáncer, además de que algunos de estos pacientes ya han recibido algún tipo de tratamiento.

2.5. Manejo de las muestras para establecer valores de referencia.

Al igual que en otros aspectos de la producción de valores de referencia, es importante definir con claridad de qué manera han sido o serán procesados los especímenes biológicos de los individuos seleccionados, especificando claramente la secuencia, desde su obtención hasta las condiciones de su procesamiento y el reporte de los resultados (21).

a) Toma de muestra

Existen algunos detalles en la recolección de las muestras que normalmente no son considerados al momento de su obtención, pero que influyen de manera variable en los resultados obtenidos, especialmente cuando la muestra es sangre, suero ó plasma. Se encuentra alteración en los resultados dependiendo de la postura del individuo al momento de la toma, la aplicación o no de torniquete y el tiempo de permanencia de éste, el sitio de punción o el tipo de recipiente y anticoagulante que se utilice. Para muestras de orina es importante considerar la condición del recipiente utilizado y el tipo de conservador empleado. Entre los analitos que son susceptibles de alteración por alguna de éstas variables están: potasio, calcio, proteínas totales, lípidos totales, albúmina, AST, fosfatasa ácida, fosfato, colesterol, fosfatasa alcalina, hierro, bilirrubinas, lactato, amonio, bicarbonato, DHL, plaquetas y los factores de coagulación; así como muchas de las determinaciones químicas que se realizan en uroanálisis (26).

Un punto importante a considerar es que, en general, las condiciones de toma de muestra deben ser las mismas para las tomas rutinarias que para aquellas destinadas a producir valores de referencia.

b) Manejo de la muestra

Una vez obtenida la muestra, los primeros pasos que se efectúan con ella son muy importantes. Hay que tener en cuenta la temperatura y tiempo de estancia previa a su procesamiento, el tiempo de contacto del coágulo ó del paquete celular con el suero ó plasma, el tiempo y la temperatura de centrifugación al separar el suero ó plasma y el tiempo y la temperatura de almacenamiento antes de su procesamiento final (20).

Las muestras deben ser manejadas de acuerdo a los procedimientos establecidos para los pacientes y se deben especificar las condiciones en las que permanecerán antes de ser procesadas.

Se ha de evaluar adecuadamente la práctica común de almacenar muestras de suero en congelación por períodos de tiempo indefinidos, especificando dicho tiempo y la temperatura a que se les somete. Es de hacer notar que las muestras rutinarias no son manejadas de esta manera.

c) Procesamiento de las muestras.

El procesamiento de las muestras para valores de referencia se realiza en forma simultánea con todas las demás muestras, utilizando las mismas técnicas, los mismos equipos y los mismos reactivos. En general, la misma rutina diferentes valores podemos encontrar con diferentes técnicas, equipos y marcas de reactivos.

La validez de los resultados obtenidos se certifica de la misma manera que en las determinaciones rutinarias, es decir, mediante el control de calidad interno, siguiendo las reglas de Shewart- Westgard y mediante la validación externa de la calidad (10).

2.6. Tratamiento Estadístico de los valores de referencia

El establecimiento de valores de referencia en el laboratorio clínico tiene dos enfoques: uno clínico y otro estadístico. Desde el punto de vista estadístico, se ha discutido mucho acerca de los procedimientos utilizados en la recolección de datos y en su análisis. Las críticas apuntan especialmente a la parcialidad en la manera de seleccionar la muestra de la población. En efecto, en lugar de hacer un muestreo al azar, se tiende casi siempre a escoger, de un subgrupo de la población, a los individuos de los que se inferirán valores para todo el resto. En algunos casos resulta que la población elegida y la población objetivo son marcadamente diferentes, por lo que la crítica tiene amplia justificación.

Otro aspecto en el que es difícil establecer consenso es en el método utilizado para realizar el análisis estadístico de los datos (8). En lo que parece haber mayor acuerdo es que de los valores colectados y ordenados de manera gradual, el intervalo central que agrupe al 95 % se puede tomar como el intervalo de referencia (11).

En general, se utilizan dos tipos de análisis estadístico para calcular ese 95 %: los métodos paramétricos y los no paramétricos.

Los métodos paramétricos hacen suposiciones acerca de la distribución de los datos considerando que por lo general es gaussiana (normal). A partir de esto, se procede a hacer estimaciones paramétricas como son la media, la varianza y la desviación estándar, las que a su vez se utilizan para determinar el intervalo de referencia (5).

Sin embargo, con frecuencia las observaciones biológicas no siguen una distribución normal (6, 7) Hacer un tratamiento estadístico gaussiano en una distribución no normal puede conducir a desviaciones importantes de los valores estimados (25). En este caso, los procedimientos no paramétricos son muy útiles. De hecho se les pueden utilizar en casi todos los casos, independientemente de si los datos siguen una distribución gaussiana o no. Además su cálculo es relativamente sencillo.

No obstante, los métodos no paramétricos también tienen desventajas, una de ellas es que si se emplean pueden conducir a un desperdicio de información con datos que se pueden manejar con métodos paramétricos (3).

Entre los métodos no paramétricos más utilizados se encuentran el intervalo interfractil, el intervalo de tolerancia y el intervalo de predicción (17, 24).

Existen otros métodos que utilizan alternativamente métodos paramétricos y no paramétricos. Algunos de ellos presentan ventajas respecto de otros, pero definitivamente no se puede hablar de un método óptimo para todos los casos, por lo que cada autor deberá utilizar el que se ajuste más a la población que estudia y a sus propósitos (22,14). Estas consideraciones son muy importantes para los epidemiólogos, ya que uno de los propósitos de la determinación de los valores de referencia es el de conocer información de una población desconocida, hipotética, a partir de una pequeña muestra.

Desde el punto de vista clínico, la utilidad de los valores de referencia es servir como una base a partir de la cual se hace una correlación con el estado del paciente. De tal manera que individuos con valores dentro de los límites inferior y superior del

intervalo de referencia no necesariamente se encuentran sanos y aquellos que lo rebasan no siempre presentan alguna patología.

La utilidad última de las pruebas de laboratorio es auxiliar al clínico en la toma de decisiones. Para esto existen diversos procedimientos, desde los intuitivos hasta los muy esquematizados. En cualquier caso, las decisiones médicas son tomadas en base a los exámenes de laboratorio, historia clínica y exploración física, cada estudio contribuyendo a corroborar el diagnóstico en mayor o menor grado, dependiendo de la patología. Quizá por esto, el método utilizado para el cálculo de los valores de referencia no sea muy importante desde el punto de vista clínico (1).

2.7- Presentación de valores de referencia.

La manera más común de presentar los valores de referencia a sus principales usuarios, los médicos y personal paramédico, es señalar los intervalos de referencia junto con el reporte del valor observado. En la mayoría de los casos, esto es suficiente. Sin embargo, para el personal de laboratorio que realiza los exámenes y tiene que reportar valores anormales o fuera de rango, es importante contar con la siguiente información (19):

- Como se definió al individuo de referencia para esta selección particular.
- Cuales fueron los criterios de subclasificación de la muestra.
- Preparación del individuo previa a la recolección de la muestra.
- Técnica empleada para la obtención de la misma.
- Método utilizado en la medición y en el análisis estadístico de los resultados.
- Número de Individuos que comprenden la muestra y los subgrupos.

Para un médico con interés específico en el tema, ésta información puede ser importante, especialmente en los casos en que los valores de referencia que se utilizan correspondan a un subgrupo de la población (19).

Además de la presentación escueta de los valores observados y los intervalos de referencia correspondientes, pueden ser útiles anotaciones adicionales que señalen qué valores se encuentran fuera del intervalo y en qué proporción. En este sentido, valores como los factores de incremento (FI) para enzimas en suero facilitan la interpretación de los resultados (27).

2.8 Principios Básicos del Autoanalizador Spectrum ABBOTT

El sistema diagnóstico de Alta Eficiencia SPECTRUM ABBOTT es un analizador multiparamétrico de química clínica que determina en forma cuantitativa el contenido de sustancias analíticas en fluidos biológicos. El equipo puede realizar cálculos de punto final y de cinética de reacción en base a medidas de absorción para después convertirlas en unidades de concentración, siguiendo la Ley de Beer, que establece la relación matemática entre la concentración del cromóforo y la absorción de la luz.

La fuente de luz es una lámpara halógena de tungsteno que se enfoca a través de una abertura en una red holográfica la cual la separa en diferentes longitudes de onda, para después pasar por una serie de diodos ópticos que realizan la medida de la intensidad de luz en 16 longitudes de onda diferentes. Además de este sistema óptico, el equipo cuenta con un sistema electrónico silencioso de alta sensibilidad y un control microprocesador que permite la descripción de una superficie de reacción tridimensional en donde la longitud de onda se define en el eje X, el tiempo en eje Y, y la absorción en el eje Z originando una cartografía espectral policromática.

Estas características permiten realizar modos analíticos monocromáticos, bicromáticos, policromáticos y turbidimétricos con un margen espectral de 340 a 660 nm, teniendo disponibles longitudes de onda de 340, 364, 380, 404, 412, 452, 484, 500, 516, 548, 564, 572, 604, 636, 652 y 660 nm.

El equipo trabaja con tres temperaturas de reacción diferentes que son: 25.0 °C, 30.0 °C y 37.0 °C todas con ± 1 °C.

El equipo cuenta con un módulo de electrodos específicos de iones (ISE) que permite la determinación de sodio, potasio y cloro en muestras biológicas líquidas, basados en las propiedades particulares de membranas específicas para cada uno, desarrollando un potencial eléctrico según la ecuación de Nernst.

El circuito de medición se asemeja a una batería electroquímica, los electrodos iónicos selectivos desarrollan voltajes en respuesta a los cambios de concentración de los iones respectivos necesitándose un circuito completo que incluye un electrodo de referencia cuya finalidad es cerrar un circuito eléctrico sin interferir con la medición. Este electrodo de referencia es un electrodo de cloruro con un botón de cloruro de plata; es necesario bombear una solución de cloruro de potasio 2 M con la finalidad de mantener constante el voltaje. El potencial eléctrico se genera cuando el electrodo iónico selectivo es colocado en una solución que contenga el mismo ion del electrodo. Este ion pasa por una membrana permeable y selectiva para un solo ion, utilizando una fuerza generada por las diferencias de concentración que se contraponen con la fuerza generada por la repulsión de cargas idénticas dando como resultado un equilibrio que el electrodo alcanza a cierto voltaje. El voltaje producido por el ion selectivo específico (ISE) es logarítmicamente proporcional a la concentración, de acuerdo a la ecuación de Nernst para iones específicos en solución (12).

Este equipo cuenta también con una computadora que le permite programar las diferentes pruebas para cada paciente en particular, realizar una interface unidireccional y bidireccional para conectarse con el sistema de cómputo del laboratorio, además de poder imprimir los resultados en forma automática.

2.9 Técnicas utilizadas en el panel de pruebas del autoanalizador Spectrum Abbott.

El autoanalizador SPECTRUM ABBOTT tiene la capacidad de realizar hasta 23 pruebas diferentes, para el presente trabajo sólo se analizaron 18 como se observa en la tabla No. 1

TABLA No. 1

ANALITO	TECNICA
Albumina	Púrpura de Bromocresol
Fosfatasa Alcalina	Hidrólisis del fosfato de parantrofenilo
Alanin amino transferasa- Activada	Transaminación de la L-alanina
Aspartato amino transferasa- Activada	Transaminación del L-aspartato y del α -cetoglutarato
Bilirubina Directa	Evelyn-Malloy modificado
Bilirubina Total	Evelyn-Malloy modificado
Calcio	Connerty-Briggs (Complejone de <i>o</i> -cresoftaleina)
Creatinina	Jaffe modificado
Glucosa	Hexocinasa
Deshidrogenasa láctica	Waker modificado (oxidación del lactato)
Fósforo	Molibdato de Amonio
Proteínas Totales	Biuret
Nitrógeno Ureico	Ureasa/Glutamato
Ácido Úrico	Uricasa
Magnesio	Calmagite
Sodio	Ion Selectivo
Potasio	Ion Selectivo
Cloro	Ion Selectivo

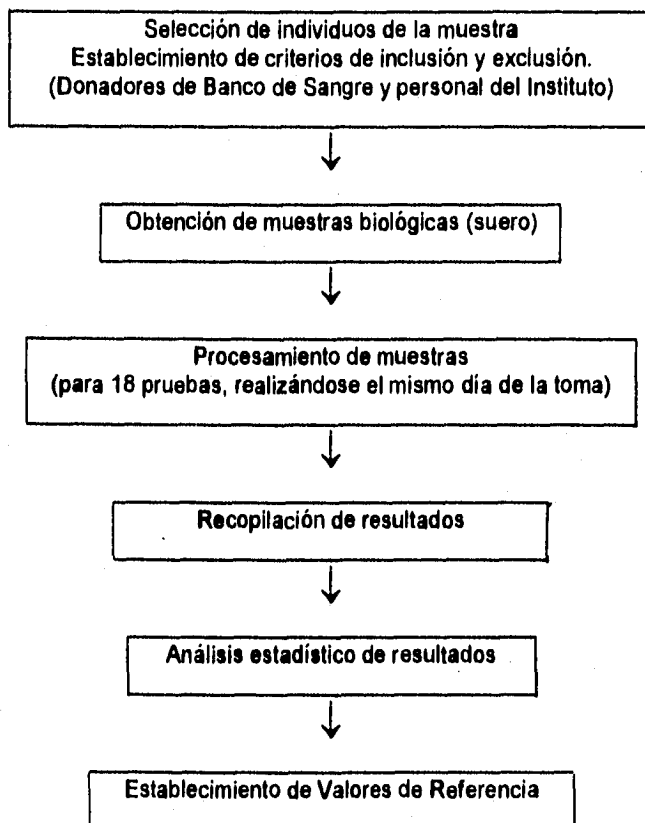
CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama de Flujo

El proceso general para la realización de éste trabajo está descrito en el diagrama de flujo de la figura No. 2.

Figura No. 2



3.2 Material, equipo y reactivos.

3.2.1 Material biológico.

- Suero humano centrifugado a 4500 r.p.m. durante 10 minutos. La muestra se tomó estando el donador en posición sentada y con un ayuno mínimo de 12 horas.

3.2.2 Material de laboratorio.

Material de uso común para toma de muestras:

- Tubo de vidrio al vacío rojo, sin anticoagulante, Vacutainer.
- Tubo de vidrio de 13 x 100.
- Gradillas.
- Tapones de hule.
- Aplicadores de madera.
- Agujas para Vacutainer.

3.2.3 Equipo.

- Centrifuga BECKMAN GS-6.
- Autoanalizador SPECTRUM ABBOTT (High Performance Diagnostic System).
- Consumibles del autoanalizador SPECTRUM ABBOTT.

3.2.4 Reactivos.

- Reactivos de la marca ABBOTT para SPECTRUM para las siguientes determinaciones: Albúmina, Fosfatasa Alcalina, ALT-Activado, AST-Activado, Bilirrubina Directa, Bilirrubina Total, Calcio, Creatinina, Electrolitos sodio (Na+), potasio (K+), cloro (Cl-), Glucosa, LDH, Fósforo, Proteínas Totales, Nitrógeno de Urea, Multicalibradores.
- Reactivos de la marca A-Gent Clinical Chemistry Reagent para: Magnesio, Acido Úrico, estándar de Magnesio y estándar de Acido Úrico.
- Reactivo de la marca SIGMA Diagnostics para Estándar de Bilirrubinas.

- Sera Chem Instrumentation Laboratory Fisher Scientific Co. para suero control interno nivel 1 y 2.

3.3 Metodología.

Definimos como población objeto de estudio a todos los donadores que acudieron al Banco de Sangre del INCan durante un periodo de seis meses. Así como al personal trabajador del Instituto que cumpliera con los mismos requisitos de donador y estuviera interesado en participar en este estudio. Se inició el trabajo con 250 individuos para integrar la población de referencia.

Para obtener una muestra de la población, se decidió utilizar a los donadores de sangre que acuden al Instituto como individuos de referencia, por tratarse de parientes o amigos de los pacientes, lo que tiende a hacer semejante la población en cuanto a distribución geográfica, sociocultural y probablemente genética. También se utilizó como individuos de referencia personal femenino que labora en el Instituto y que se encontraba en condiciones de buena salud. Esto se hizo por que la población de donadores estaba sesgada hacia el sexo masculino.

Como criterios de inclusión y exclusión se establecieron los requisitos para donadores de sangre que marca la Norma Oficial Mexicana para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, publicada en el Diario Oficial del 22 de mayo de 1987, así como los que marca el Banco de Sangre del Instituto.

Las determinaciones se realizaron en suero y la obtención de las muestras se realizó de manera simultánea con la muestra de hematología (para determinar hemoglobina), antes de la donación de sangre total.

Las condiciones de la toma de la muestra fueron las siguientes:

- Se utilizó sangre venosa tomada de las venas radial, cubital ó basilica de cualquiera de ambos brazos.
- Se aplicó torniquete durante un minuto como tiempo máximo, en la extracción de la muestra.
- Las muestras fueron tomadas con el donador sentado.

Las muestras permanecieron a temperatura ambiente durante no mas de 60 minutos antes de separar el suero del coágulo. La separación se realizó por centrifugación a 4500 r.p.m. durante 10 minutos. Los sueros obtenidos se colocaron en tubos de 13 x 100 limpios y secos y se almacenaron en refrigeración hasta su procesamiento ese mismo día junto con el resto de las muestras de los pacientes. Todas las pruebas se realizaron en el autoanalizador SPECTRUM ABBOTT.

Para la aceptación o rechazo de los resultados diarios, se utilizaron los controles de calidad Fisher I y Fisher II (Fisher Sci. Co.) con niveles normales y altos y también las reglas de control de calidad de Westgard aplicadas a las gráficas de Levy-Jennings. Para los valores de mediciones no enzimáticas se aceptaron coeficientes de variación no mayores de 6 y para las determinaciones enzimáticas no mayores de 12.

Se rechazaron todos aquellos individuos que presentaban alteraciones en mas de dos valores indicativos de patrones de enfermedad característicos, tales como elevación de enzimas de función hepática y de bilirrubinas, por ejemplo.

Se recopilaron los datos en una hoja de cálculo utilizando Microsoft Works.

3.4 Análisis estadístico de los valores de referencia obtenidos.

Para determinar los límites del intervalo de referencia se utilizaron dos procedimientos estadísticos: un método paramétrico y uno no paramétrico. El método paramétrico sirvió principalmente para calcular las medias y las desviaciones estándar, que a su vez se compararon con las medias de los instructivos de los reactivos, para

determinar si los valores de referencia de éstos son aplicables a nuestra población. Con el análisis no paramétrico se determinaron los intervalos de referencia para nuestra población. Como trabajo estadístico adicional, a todas las distribuciones se les realizó pruebas de bondad de ajuste a la distribución normal, con la finalidad de observar el comportamiento de la distribución y de hacer una evaluación no estadística de los resultados obtenidos con ambos métodos.

El procedimiento constaba de los siguientes pasos:

1. Se obtuvieron los valores de referencia, como resultado de los análisis practicados en el autoanализador a las muestras de los individuos de referencia.
2. Los valores obtenidos para cada prueba se ordenaron en forma creciente y a cada uno se le asignó un número de orden.
3. Se eliminaron los valores "aberrantes", es decir, aquellos que a pesar de provenir de una muestra adecuadamente seleccionada, se alejan notoriamente en los valores máximos y mínimos. El criterio utilizado fue el del rango estadístico de Dixon el cual establece que:

$$X_1 \text{ se rechaza si } r = \frac{X_1 - X_2}{X_n - X_1} > \frac{1}{3}$$

$$X_n \text{ se rechaza si } r = \frac{X_n - X_{(n-1)}}{X_n - X_1} > \frac{1}{3}$$

4. Los valores así depurados se agruparon en intervalos y se dibujaron los histogramas correspondientes. Aun cuando se puede utilizar la regla de Sturges para calcular el número y la amplitud de los intervalos de clase, en este trabajo se hizo una selección arbitraria de ambos valores, dependiendo de cómo se obtuviera una representación más descriptiva de los datos.
5. Cada histograma se inspeccionó visualmente para observar sesgo, curtosis y número de picos modales.
6. Se calculó media, mediana, moda, varianza, desviación estándar y coeficiente de variación para cada distribución.
7. Se determinó la normalidad de cada distribución mediante la prueba de bondad de ajuste, utilizando la prueba estadística de ji cuadrada, con un nivel de significación de 0.95 y 0.05.
8. Se determinaron los límites del intervalo de referencia (0.95) mediante método paramétrico, de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$B = X - 1.96 S \quad A = X + 1.96 S$$

donde:

B = Valor límite inferior

A = Valor límite superior

X = Media de la distribución

S = Desviación estándar de la distribución

9. Se calcularon los límites de confianza (0.90) para los límites obtenidos de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$b = B - 2.81 \frac{s}{n} \quad a = B + 2.81 \frac{s}{n}$$

donde:

a= Límite de confianza superior

b= Límite de confianza inferior

n= Número de datos de la distribución

B= Valor límite inferior

s= Desviación estándar de la distribución

Para calcular los límites de confianza del valor límite superior, sólo sustituimos el valor de B por el valor de A

10. Se calcularon también los valores de referencia (0.95) por el método no paramétrico de intervalos de tolerancia, el cual consiste en determinar los percentiles 0.25 y 0.975.

En el paso número 2 se ordenaron los valores en forma creciente y se les asignó un número progresivo, desde 1 hasta n. Para determinar el orden que ocupan los percentiles 0.025 y 0.975, se utilizaron las siguientes ecuaciones:

$$B= 0.025 (n+1) \text{ y } A= 0.975 (n+1)$$

donde A y B corresponden al orden que ocupan en la lista los valores límites alto y bajo respectivamente.

11. Los límites de confianza (0.90) para los límites de referencia no paramétricos obtenidos en el paso anterior, se determinan utilizando la tabla no. 1, (pag. 104F de Documento IFCC 1983).
12. Para comparar las medias de los valores de referencia obtenidos mediante el procedimiento anterior con las medias de los valores de los instructivos de los reactivos, se utilizó el estadístico de la distribución t de Student siguiente:

$$t = \frac{x - m}{s/\sqrt{n}}$$

donde:

X= Media de la muestra

m= Media de los valores de referencia de los instructivos.

S= Desviación estándar

n= Tamaño de la muestra

Se utilizó un nivel de significación de .05

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Resultados

1. El número total de individuos muestreados fue de 250, siendo 213 donadores del Banco de Sangre, (con una proporción de 14.5% de mujeres) y 37 trabajadoras del INCAN dando una proporción final de mujeres de 29% y 71% de varones. Del número total de individuos muestreados, 50 fueron excluidos por no satisfacer los criterios de aceptación en cuanto a que presentaban mas de un examen funcional de un sistema que salía de los valores normales establecidos
2. De los resultados obtenidos por la prueba de Dixon, se eliminaron valores "aberrantes", con lo que el número de valores para cada determinación fluctuó entre 197 y 201.
3. Se realizó el análisis paramétrico de los valores de referencia mediante los parámetros estadísticos de una distribución normal. Los resultados se muestran en la tabla no. 2

TABLA no. 2
Determinación de valores paramétricos

Prueba	n	media	D.E.	C.V.	mdn	moda
Sodio	199	147.70	2.52	1.7	148.8	147.0
Potasio	201	4.57	0.41	8.9	4.6	4.6
Cloruros	201	113.20	2.96	2.6	114.0	114.0
Glucosa	201	90.90	12.12	13.3	90.0	90.0
B U N	201	13.10	3.70	28.2	13.0	16
Creatinina	200	0.93	0.18	19.3	0.9	1.0
Ac. úrico	200	5.46	1.72	31.6	5.6	6.0
Bil. dir.	200	0.38	0.17	44.5	0.3	0.3
Bil. tot.	201	0.88	0.35	39.8	0.8	0.7
AST/TGO	200	26.50	8.77	33.1	25.5	20.0
ALT/TGP	197	36.10	16.40	45.4	34.0	38.0
Prot. tot.	197	7.47	0.47	6.2	7.5	7.6
Albúmina	197	4.10	0.36	8.7	4.1	4.1
Calcio	200	9.50	0.52	5.5	9.5	9.6
Fósforo	201	2.99	0.62	20.7	3.0	3.1
Magnesio	201	1.79	0.24	13.3	1.8	1.8
D H L	198	153.50	26.30	17.1	152.0	149.0
Fosf. alc.	200	80.90	24.40	30.2	78.0	78.0

donde:
n : Número de donadores
D.E. :Desviación estándar
C.V. :Coeficiente de variación
mdn :Mediana

4. Se construyeron histogramas de frecuencia para cada prueba, los cuales se muestran en las gráficas de la no. 1 a la no. 18 (ver apéndice no. 1).

5. Pruebas de bondad de ajuste.

Los resultados de las pruebas de bondad de ajuste se resumen en la tabla no.3:

Podemos observar que la mayoría de las distribuciones no siguen un comportamiento normal. Solamente glucosa, D H L, cloruros, magnesio, calcio y fósforo exhiben un buen ajuste.

6. Valores de referencia.

Los valores obtenidos por el método paramétrico se resumen en la tabla no.4. En la tabla no. 5 se presentan los valores obtenidos por el método no paramétrico. En la tabla no. 6 se presenta una comparación de las medias obtenidas por ambos métodos. Nótese que la única media que varía significativamente desde el punto de vista clínico es la de la fosfatasa alcalina.

7.- Se realizó una inspección visual de los intervalos de referencia obtenidos por ambos métodos. Se aprecian diferencias importantes en BUN, bilirrubina directa, bilirrubina total, TGO y TGP. Como anteriormente se demostró que su distribución es no gaussiana, se tomaron como ciertos los valores obtenidos con el método no paramétrico. En el resto de los casos no se aprecian variaciones importantes entre unos y otros valores por lo que se decidió aceptar como intervalos de referencia a los calculados por el método no paramétrico.

TABLA no.3**Resultados de las pruebas de bondad de ajuste**

PRUEBA	ji cuadrada calculada	ji cuadrada (0.95)	ji cuadrada (0.05)
Sodio	16.14	12.60	1.64
Potasio	19.15	12.60	1.64
Cloruros	18.71	19.70	4.57
Glucosa	12.85	19.70	4.57
BUN	23.92	11.10	1.15
Creatinina	33.18	21.00	5.23
Ac. úrico	19.88	14.06	2.16
Bili. dir.	127.09	18.30	3.94
Bili. tot.	87.03	16.90	3.33
AST/TGO	83.88	15.50	2.73
ALT/TGP	32.72	18.30	3.94
Prot. tot.	45.61	15.50	2.73
Albúmina	171.88	12.60	1.64
Calcio	1.31	14.10	2.17
Fósforo	2.87	16.90	3.33
Magnesio	14.35	18.30	3.94
DHL	6.21	14.10	2.17
Fosf. alc.	32.54	18.30	3.94

Tabla no.4

Valores de referencia por método paramétrico

PRUEBA	LIMITE	INT. CONF.	LIMITE	INT. CONF.
	INF..	INF.	SUP.	SUP.
Sodio	142.80	142.3-143.3	152.60	152.1-153.1
Potasio	3.77	3.70-4.00	5.37	5.29-5.45
Cloruros	107.40	106.8-108.0	119.00	118.4-119.6
Glucosa	67.10	64.7-69.5	114.60	112.2-117.0
BUN	5.80	5.1-6.5	20.3	19.6-21.0
Creatinina	0.58	0.54-0.62	1.28	1.24-1.32
Ac. úrico	2.08	1.74-2.42	8.84	8.50-9.18
Bil. dir.	0.05	0.02-0.08	0.71	0.68-0.74
Bil. tot.	0.19	0.12-0.26	1.57	1.50-1.64
AST/TGO	9.30	7.6-11.0	43.70	42.0-45.4
ALT/TGP	4.00	0.7-7.3	68.20	64.9-71.5
Prot. tot.	6.55	6.45-6.64	8.38	8.29-8.47
Albúmina	3.40	2.68-4.11	4.80	4.08-5.51
Calcio	8.48	8.38-8.58	10.52	10.42-10.62
Fósforo	1.77	1.65-1.89	4.20	4.08-4.32
Magnesio	1.32	1.27-1.37	2.26	2.21-2.31
DHL	101.9	96.6-107.1	205.00	199.7-210.2
Fosf. alc.	33.10	28.2-37.9	128.70	123.8-133.5

LIMITE INF. :LIMITE INFERIOR
 INT. CONF. INF. :INTERVALO DE CONFIANZA INFERIOR
 LIMITE SUP. :LIMITE SUPERIOR
 INT. CONF. SUP. :INTERVALO DE CONFIANZA SUPERIOR

TABLA no.5

Valores de referencia por método no paramétrico

PRUEBA	LIMITE INFERIOR	INT. CONF. INFER.	LIMITE. SUP	INT. CONF. SUP.
Sodio	144.00	141.0-144.0	153.00	152.0-154.0
Potasio	3.90	3.70-4.00	5.50	5.40-5.70
Cloruros	107.10	99.0-109.0	118.0	118.0-119.0
Glucosa	66.00	63.0-71.0	118.9	112.0-122.0
B U N	7.00	6.0-8.0	21.90	20.0-24.0
Creatinina	0.60	0.60-0.70	1.30	1.20-1.60
Ac. úrico	1.67	1.50-2.00	8.79	8.40-9.10
Bil. dir.	0.20	0.20-0.20	0.90	0.60-1.10
Bil. tot.	0.40	0.30-0.50	1.90	1.50-2.20
AST/TGO	13.00	9.0-15.0	49.00	44.0-59.0
ALT/TGP	11.0	8.0-15.0	80.3	68.0-90.0
Prot. tot.	6.39	5.90-6.80	8.35	8.10-8.60
Albúmina	3.30	3.10-3.50	4.80	4.70-4.90
Calcio	8.60	8.10-8.70	10.70	10.40-10.80
Fósforo	1.75	1.50-1.90	4.20	4.10-4.50
Magnesio	1.39	1.23-1.42	2.23	2.21-2.30
D H L	109.00	88.0-113.0	208.10	202.0-222.0
Fof. alc.	41.10	39.0-46.0	133.00	125.0-158.0

INT. CONF. INF. : INTERVALO DE CONFIANZA INFERIOR
 LIM. SUP. : LIMITE SUPERIOR
 INT. CONF. SUP. : INTERVALO DE CONFIANZA SUPERIOR

Tabla no.6

Comparación de medias

PRUEBA	MED. A*	MED B**	t CALC.	t(0.975)
Sodio	146.5	147.7	6.71	1.9719
Potasio	4.55	4.57	0.71	1.96
Cloruros	110.0	113.20	15.33	1.96
Glucosa	88.0	90.90	3.39	1.96
BUN	16.00	13.10	-11.10	1.96
Creatinina	1.10	0.93	-13.38	1.9719
Ac. úrico	4.70	5.46	59.84	1.9719
Bil. dir.	0.25	0.38	8.40	1.9719
Bil. tot.	0.90	0.88	-0.81	1.96
AST/TGO	28.00	26.50	-2.41	1.9719
ALT/TGP	31.00	36.10	4.47	1.9719
Prot. tot.	7.40	7.47	2.10	1.9719
Albúmina	4.40	4.10	-11.88	1.9719
Calcio	9.40	9.50	2.72	1.9719
Fósforo	3.55	2.99	-12.81	1.96
Magnesio	1.75	1.79	2.39	1.9719
DHL	151.00	153.10	1.33	1.9719
Fosf. alc.	61.00	80.90	9.79	1.9719

MED. A* :Media de los instructivos de los reactivos.

MED b** :Media obtenida por método paramétrico.

tCALC. : t Student calculada

t(0.975) : t student con nivel de confianza de 0.975

4.2 Discusión.

Uno de los problemas que enfrentan los laboratorios clínicos es de poder extrapolar valores de referencia, que se obtienen en los instructivos anexos a los reactivos o por bibliografía, a la población de pacientes que se atienden. El INCan no escapa a esta problemática, de hecho se había notado que muchos pacientes presentaban valores elevados de fosfatasa alcalina, y sin embargo, no existía una explicación clínica o metabólica para esta alteración. Para resolver esta situación, se propuso determinar valores de referencia que discriminaran entre situaciones patológicas y no patológicas y que la vez que correspondieran a la población del Instituto.

1. Para la realización de este trabajo, se tomaron muestras de los donadores que acuden al Banco de Sangre, ya que en general tienen las mismas características genéticas, socioeconómicas, culturales y geográficas. Sin embargo hay que considerar que son personas sanas, por lo que se consideran poblaciones diferentes; pero debido a que en un hospital oncológico de tercer nivel, es imposible obtener una población que sirva como control por los efectos de la neoplasia y su tratamiento se consideró que ésta muestra era la mas adecuada a nuestros fines.
2. Inicialmente se escogió sólo donadores de Banco de Sangre como individuos de referencia. Sin embargo, durante el desarrollo del trabajo, se encontró que muy pocas mujeres eran aceptadas como donadores de sangre, por lo que la desproporción entre individuos del sexo femenino y masculino era muy grande. Para disminuir esta desproporción, se decidió incluir como individuos de referencia a mujeres trabajadoras del Instituto. Por esta razón, se utilizó el estado de salud como criterio de inclusión/exclusión de los individuos de referencia. Aún así, sólo se alcanzó un 29% de individuos femeninos.

3. Del total de los individuos muestreados se rechazaron a 50, a pesar de haber sido adecuadamente muestreados, al procesar sus muestras se observó que dos o más parámetros se encontraban incrementados en una misma dirección, revelando una posible patología.
4. De los 200 valores restantes, por la prueba de Dixon se rechazaron otros cuatro valores, para poder tener una distribución mas o menos homogénea.
5. Los histogramas en una inspección visual muestran en la mayoría de los casos una distribución asimétrica. Al realizar las pruebas de bondad de ajuste se observó que sólo siete de ellas pueden seguir un comportamiento normal, el resto de ellas siguen definitivamente un comportamiento no normal.
6. Por ello, se decidió tomar como valido un comportamiento no normal de los datos. Así para poder establecer los límites de referencia los datos se elaboraron mediante métodos no paramétricos.
7. Con el propósito de comparar el valor de las medias de los valores del instructivo de los y las medias de los valores de referencia obtenidos por el método no paramétrico, se hizo uso de la teoría del límite central. En forma arbitraria, asumiendo que la distribución tiene un comportamiento gaussiano y al no contar con todos los datos necesarios, se emplearon estimaciones estadísticas paramétricas usando la distribución de diferencias de medias encontrándose que en fosfatasa alcalina, fósforo, albúmina, bilirrubina directa, ácido úrico, creatinina, nitrógeno ureico, cloruros y sodio, existe una diferencia significativa. Aunque desde un punto de vista clínico la única donde parece tener impacto es en la fosfatasa alcalina.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. Se encontraron Valores de Referencia adecuados para la población que es atendida en el INCan.
2. Se demostró que los valores de referencia que vienen incluidos en los instructivos anexos a los juegos de reactivos, se pueden aplicar sólo en algunos casos a la población del INCan por provenir de poblaciones con características étnicas, económicas y socioculturales diferentes.
3. Se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los casos en la comparación de las medias de los valores de los instructivos y los valores obtenidos por el método paramétrico, demostrándose que es necesario obtener Valores de Referencia para cada población.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

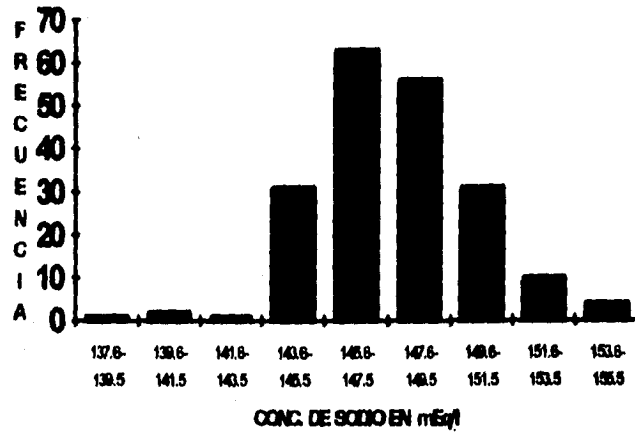
BIBLIOGRAFIA

1. Bernard Henry John. Tood Sanford-Davidson. Diagnóstico Clínico por el laboratorio Tomo 1. Octava Edición. 1992. Editorial Salvat Barcelona 1992
2. Bohnen N.; De Genaar C.P.; Jolles J.. Influence of age and sex of 19 blood variables in healthy subjects. 2.- Gerontol; 1992 sep-oct; 25(5); p 339-345.
3. Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Ed. Limusa. México 1984.
4. Diario Oficial de la Federación Jueves 22 de mayo de 1986 (Secretaría de Salud)
5. Duncanson G.; Worth H. Determination of reference intervals for serum magnesium. Clin. Chem. 36/5; p756-758; 1990.
6. Elveback L.; Guillier C.; Keating R. Health, normality and the ghost of gauss. JAMA Jan. 5 1970; Vol. 211 No. 1; p 69- 75.
7. Elveback L.; Taylor W. Statistical methods of estimating percentiles. Ann. N.Y. Acad. Sci. 161 538 (1969).
8. Gambino R.; Elveback L. The "normal range". Letters to the Journal. JAMA; May. 4 1970. Vol. 212 No. 5; 883-884.
9. Hennys; Vincent-Viry M. Biological constants immigrants. Ann. Biol. Clin. (Paris); 1988; 46(1); p 44-51.
10. Kaplan Pesce Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1986.
11. Mainland P. Normal values in medicine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 161; 527 (1969).
12. Manual de preentrenamiento para Spectrum ABBOTT. ABBOTT División Diagnósticos.
13. Manolio T.A.; Burke G.L. Sex and race- related differences in liver associated serum chemistry test in young adults in the cardia study. Clin. Chem; 1992 sep; 38(9-); p 1853-9.
14. Morse M.; Douglas M. Determining reference ranges by linear analysis serum electrolyte concentrations. Laboratory Medicine. Vol. 26. No. 4 april 1995.
15. Nakayama T. Factors that influence reference values. Rinsho-byori; 1992 aug.; 40(8); p(828-836).
16. Petit C.; Wilding P. The theory of reference values Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. Clin. Chem. Acta 1984; 139: 205F-213F.
17. Plant David; Silberman J. Terrés S.A. Monografía de control de calidad. Dade Baxter.
18. Pybkaer R. The theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. Clin. Chem. Acta; 127 1983) 441F-448F.
19. Reed A.; Henry R. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin Chem. Vol. 17 No. 4; 1971; p 275-284.

20. Rehak N.; Chiang B. Storage of whole blood: effect of temperature on the measure concentration of analytes in serum. Clin. Chem.; oct 1988; 34(10); p 2111-4.
21. Salazar M. Tesis Profesional . Determinación de valores de referencia para calcio y magnesio por el método de espectrofotometría de absorción atómica en una población adulta de la ciudad de México. Benemérita Universidad de Puebla 1993.
22. Shults E.; Willard K. Improved reference -interval estimation. Clin. Chem.; 31/12; 1974-1978.
23. Solberg H.E. The theory of reference values. Part. 1 The concept of reference values. Clin. Chem. Acta; 163, 1987; 111-118.
24. Solberg H.E. The theory of reference values. Part. 5 Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. Clin. Chem. Acta; 137(1984); 97F-114F.
25. Spiegel Murray R. Estadística. Serie Schaum. 2a. Edición. Editorial Mc Graw Hill. 1991.
26. Statland B.; Bokelund H. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents: 4. Effects of posture and tourniquet application on variation of serum constituents in healthy subjects. Clin. Chem.; Vol. 20; No. 12; 1974; p 1513-1519.
27. Terrés S. A.; Sanchez G. Notilab. Temas selectos de patología clínica. Hospital A.B.C.
28. Vinent - Viry M.; Fournier B. Biochemical values of inmigrant groups in north-east France. Ann-Hum-Biol.; 1990; jul-aug; 17(4); 277-87.

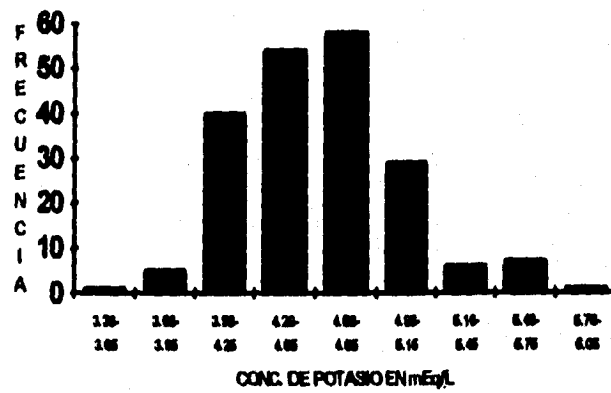
APENDICE I

**DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS D
SODIO SERICO**



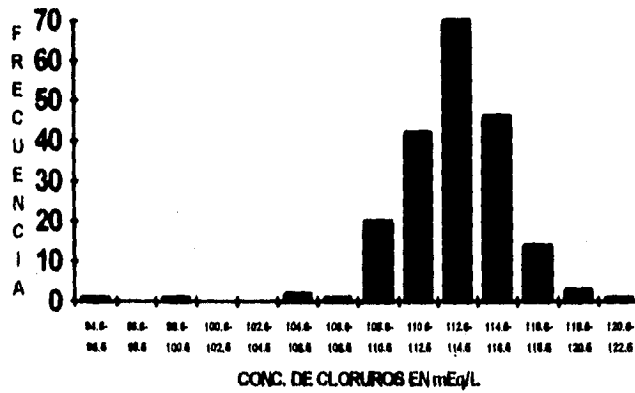
GRAFICA N° 1

**DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE
POTASIO SERICO**



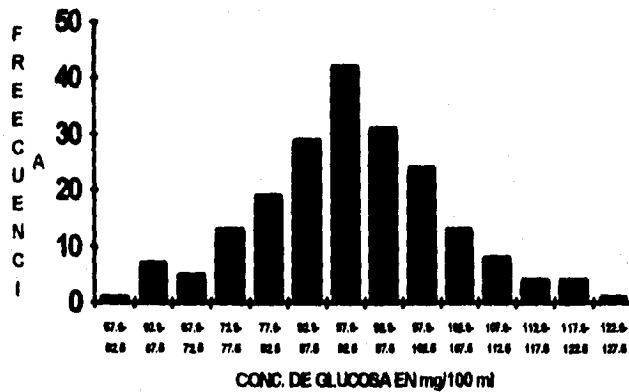
GRAFICA N° 2

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE CLORUROS



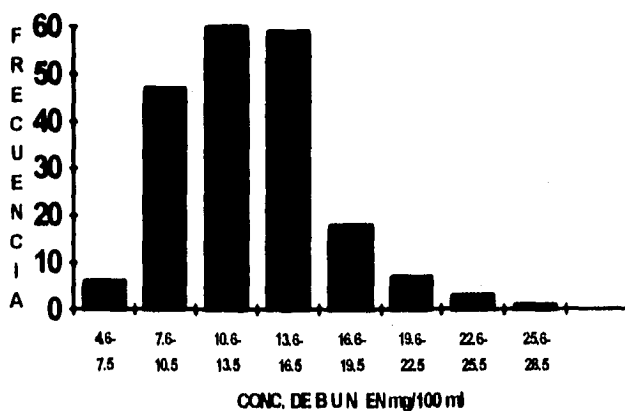
GRAFICA N° 3

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE GLUCOSA SERICA



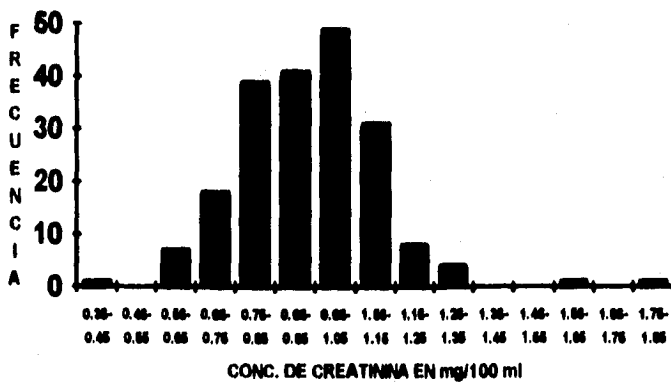
GRAFICA N° 4

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE BUN



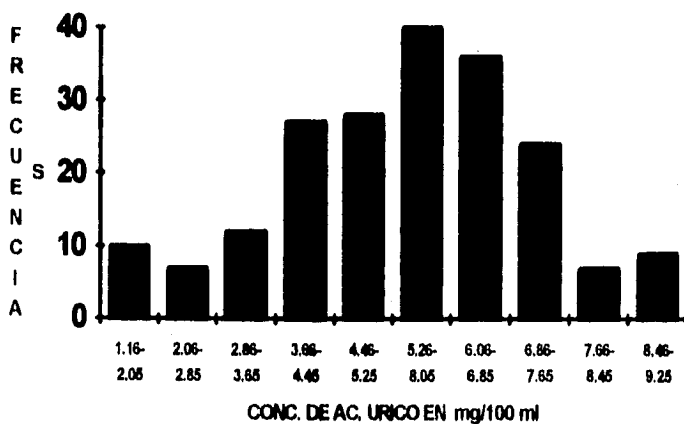
GRAFICA N° 5

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE CREATININA



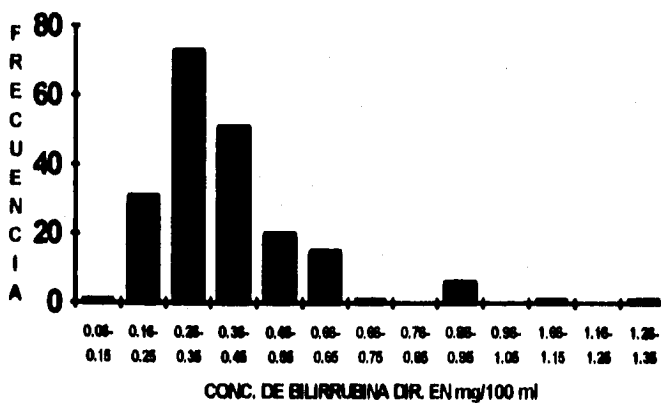
GRAFICA N° 6

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE ACIDO URICO



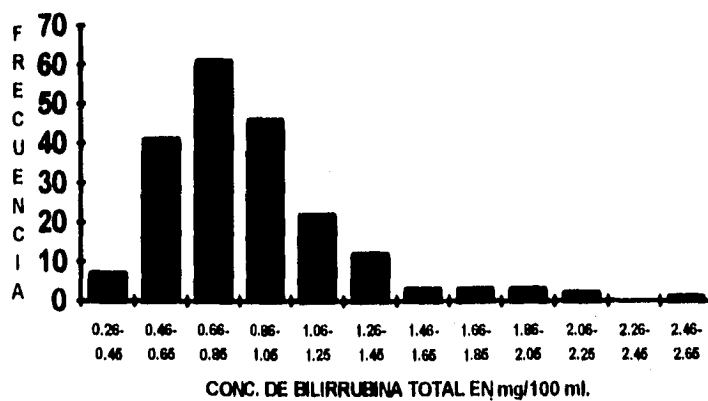
GRAFICA N° 7

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE BILIRRUBINA DIRECTA



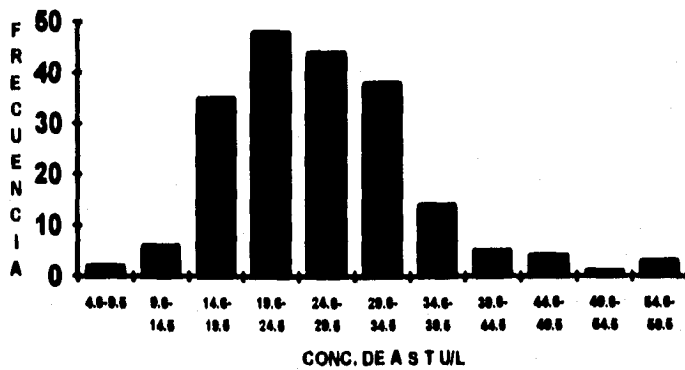
GRAFICA N° 8

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE BILIRRUBINA TOTAL



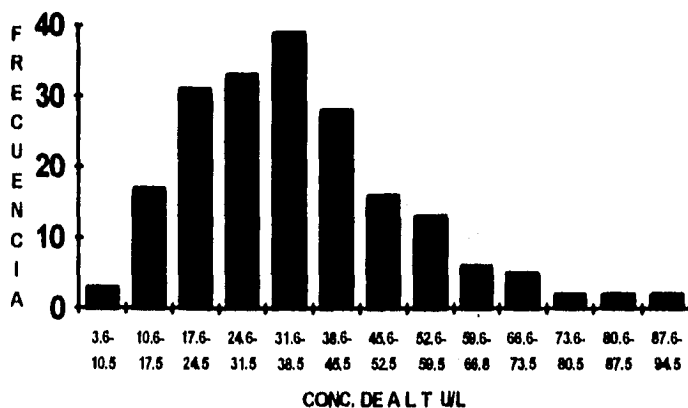
GRAFICA N° 9

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE A S T SERICA



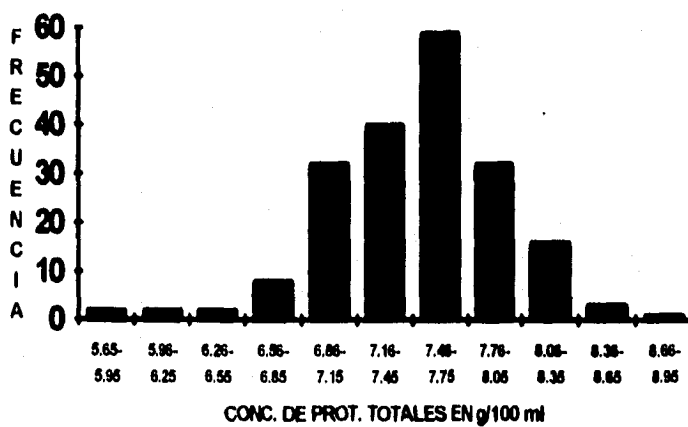
GRAFICA N° 10

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE A L T SERICA



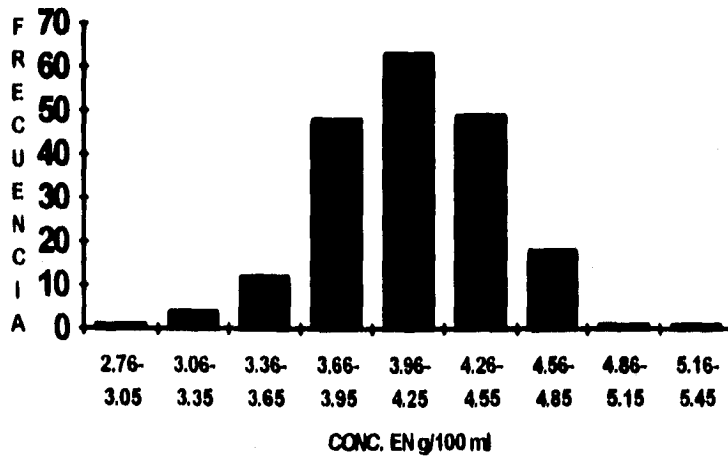
GRAFICA N° 11

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE PROTEINAS TOTALES



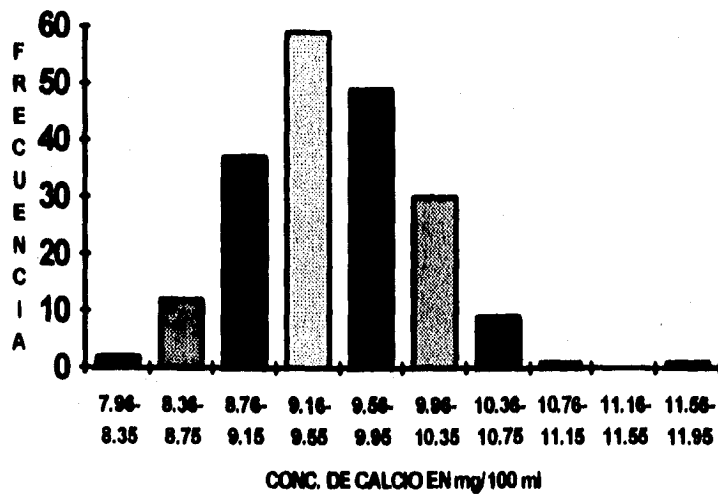
GRAFICA N° 12

DISTRIBUCION DE ALBUMINA SERICA



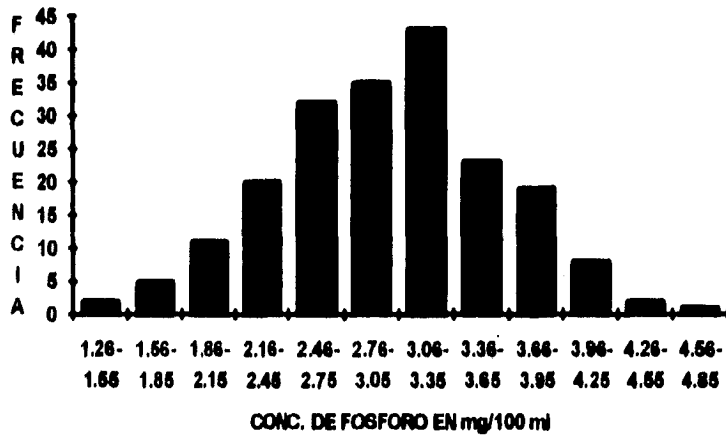
GRAFICA N° 13

DISTRIBUCION DE CALCIO SERICO



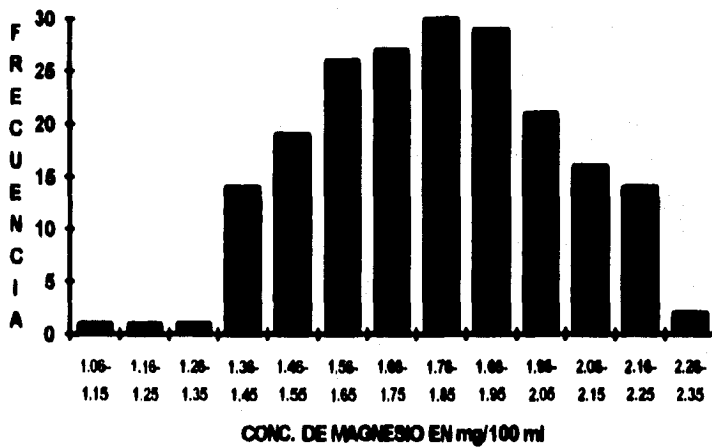
GRAFICA N° 14

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE FOSFORO SERICO



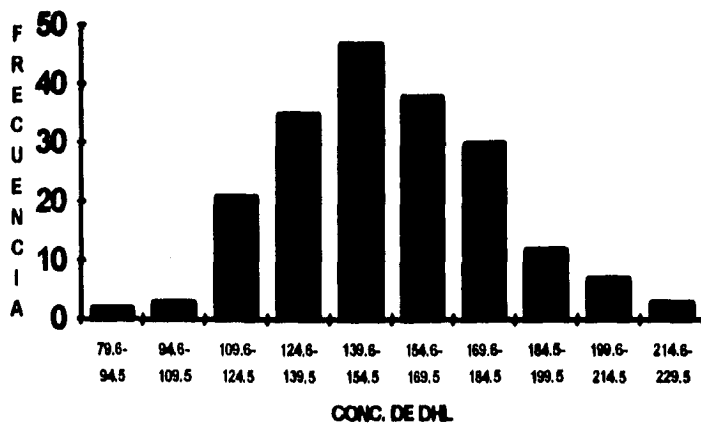
GRAFICA N° 15

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE MAGNESIO SERICO



GRAFICA N° 16

**DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE DHL
SERICA**



GRAFICA N° 17

DISTRIBUCION DE FOSFATASA ALCALINA

